

Disso
Land Medical Library
Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Linden
Köln

Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Tilmann.

SP. MEDICINE
NOV 21 1933
LIBRARY
Klinische und experimentelle
Beiträge über antagonistische
Wirkungen bei Narkosen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Köln

vorgelegt von

HELMUT BORMANN

aus Bad Nenndorf.

Gebr. Zaun & Franz Boden, Köln-Ehrenfeld

1930

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Lindenburg
Köln

Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. T i l m a n n.

Klinische und experimentelle
Beiträge über antagonistische
Wirkungen bei Narkosen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Köln

vorgelegt von

HELMUT BORMANN

aus Bad Nenndorf.

Referent: Privatdozent Dr. Dr ü g g.
Correferent: Geh.-Rat Prof. Dr. T i l m a n n.

Ich gebe die Versicherung ab, daß ich die vor-
liegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Bad Nenndorf, den 3. April 1930.

Helmut Bormann.

Mündliche Prüfung am 18. Juni 1930.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Christian Helmut Bormann, wurde am 30. Juli 1904 in Bad Nenndorf geboren als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Paul Bormann und seiner Frau Irmgard geb. Varenhorst. Ich besuchte die Volksschule in Bad Nenndorf, darauf eine Privatschule in Rodenberg. Von Untertia an besuchte ich das Gymnasium in Bückeburg, wo ich 1925 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte dann Medizin und zwar ein Semester in Würzburg und drei Semester in Jena. Dort legte ich Ostern 1927 das medizinische Vor-examen ab. Darauf studierte ich je ein Semester in Innsbruck, Köln und Kiel. Die letzten drei Semester war ich wieder in Köln. Diese Semester benutzte ich zur Fertigstellung vorliegender Arbeit.

Seit der Entdeckung der Inhalationsnarkose und ihrer Einführung in die Chirurgie um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wird dauernd an ihrer Ausgestaltung und Verbesserung gearbeitet, und das ist zu verstehen, wenn man bedenkt, daß die Narkose, wie Schoen sie mit Recht bezeichnet, „ein pharmakologisches Experiment großen Stiles darstellt, wie es in gleichem Ausmaß und in gleicher Häufigkeit am Menschen sonst kaum vorkommt“. Die unangenehmen Nach- und Nebenwirkungen der Narkose sucht man durch sorgfältige Vorbereitung der Patienten, eine gewissenhafte Überwachung während der Narkose und eine zweckmäßige Nachbehandlung auszuschließen oder doch wenigstens auf ein Minimum herabzudrücken. Am weitesten sind hierin die Amerikaner gegangen, die eigens Narkosespezialisten verlangen, die die Verantwortung für Ausführung, sowie für Vor- und Nachbehandlung der Narkose tragen.

Eine sorgfältige Untersuchung des Patienten vor der Narkose ist für jeden Chirurgen eine Selbstverständlichkeit. Nach dem Ergebnis der Untersuchung des Herzens, der Lunge, der Leber und der Nieren muß er sich für die Wahl des Narkosemittels oder der Lokalanaesthesie entscheiden. Diabetiker müssen entzuckert werden. Menschen vom Status thymico-lymphaticus bedürfen einer besonderen Überwachung, da sie zu Tachykardie, Pseudoangina pectoris, Hyperhidrosis, und Polyurie neigen, was sich durch Zittern, Blässe, Pulsbeschleunigung und Pupillenerweiterung ankündet. Patienten, denen große Operationen bevorstehen, gibt man prophylaktisch mehrere Tage vorher Digitalis und zur Kräftigung des Herzens Traubenzucker, der sich als Glykogen im Herzmuskel ablagert.

Von den postnarkotischen Schäden ist der gefürchtetste die Pneumonie. Ihr begegnet man durch ein gut ange-

wärmtes Bett, möglichste Hochlagerung des Patienten und häufig wiederholte tiefe Atmung, sobald der Patient nach dem Erwachen der Aufforderung dazu Folge leisten kann. Düttmann empfiehlt, über 24 Stunden vor der Narkose vierstündlich 0,25 Optochin zu geben.

Während der Narkose drohen Gefahren von Seiten der Atmung und des Herzens. Cyanose, weite Pupillen und Aufhören der Atembewegungen charakterisieren die drohende Lähmung des Atemzentrums. Sofortiges Absetzen des Narkotikums, künstliche Atmung, eventuell unter Zuführung von reinem Sauerstoff sind die ersten selbstverständlichen Gegenmaßnahmen. Als erregendes Mittel des Atemzentrums ist Lobelin das Mittel der Wahl. Es liegen viele Berichte vor, wo nach Lobelininjektionen ein Atemstillstand prompt behoben wurde. Der gefürchtetste Zwischenfall von Seiten des Herzens ist die Synkope. Sie tritt besonders bei Chloroformnarkose auf und zwar entweder zu Beginn, wenn im Anfang plötzlich zu viel Chloroform gegeben wird, durch Reizung der sensiblen Schleimhäute als Reflexwirkung auf das Herz oder tief in der Narkose toxisch bedingt. Das Sicherste gegen diesen Zwischenfall ist natürlich, daß man ihn überhaupt verhütet, indem man anfangs vorsichtig mit der Narkose beginnt und sie dann im weiteren Verlauf so flach hält, daß eben ein ungestörtes Operieren möglich ist. Sollte es aber doch das Unglück wollen, daß der Fall der Synkope eintritt, so kann nur Herzmassage und Adrenalin intrakardial Hoffnung auf Erfolg versprechen, wenn sie auch gering ist. Es gibt also eine Reihe von Zwischenfällen, auf die der Narkotiseur gefaßt sein muß, die plötzlich wie aus heiterm Himmel eintreten können.

Neben diesen unangenehmen Ereignissen ist noch zu befürchten, daß der Patient vielleicht infolge übermäßigen Blutverlustes oder oberflächlicher Atmung oder langer Dauer der Narkose zusehends blässer und schwächer wird, und sein Zustand infolge der Schwäche bedrohlich erscheint, sodaß es ratsam ist, die Narkose zu unterbrechen. Es ist

daher zu verstehen, daß die Wissenschaft nicht ruht und dauernd nach Mitteln und Wegen sucht, eine Narkose so schnell wie möglich zu unterbrechen und den Patienten zum Bewußtsein zurückzuführen.

Auf die verschiedenste Weise hat man diesen Zweck zu erreichen versucht. Entweder sollte es gelingen durch Absorption des Narkotikums mittels eines dem Körper eingeführten Medikamentes, durch Entgiftung mit spezifisch-chemischen Substanzen, durch Beschleunigung der Ausscheidung oder ausgesprochen antagonistisch wirkende Substanzen. Diese vier Versuchsrichtungen sind aber nicht immer streng von einander zu trennen, sondern greifen teilweise ineinander, so daß also einige Mittel auf verschiedene Weisen das Gift angreifen. Es sind Versuche gemacht worden mit Lecithin, Traubenzucker mit und ohne Insulin, Thyroxin, bei Avertin durch Substitutionsversuche des Broms durch Natrium, Detoxin und fast alle gebräuchlichen Analeptika und Herzmittel.

Die Versuche, die Narkose mit Lecithin abzukürzen, gehen auf Nerking zurück. Er kam auf Grund der Meyer-Overtonschen Narkosetheorie zu seinen Überlegungen und Versuchen. Nach Overton wirkt nämlich ein Narkotikum um so stärker, je größer seine Löslichkeit in Lipoiden ist. Dadurch, daß sich die Narkotika an die Lipoide des Zentralnervensystems verankern, kommt die Narkose zustande. Wie wird es nun, so überlegte Nerking, wenn man den Narkoticis andere Lipoide anbietet, an die sie sich verankern können und die sie aus ihrer Bindung mit den Gehirnlipoiden losreißen? Ähnliche Überlegungen stellten Rubow und Reicher an. Sie faßten die Zunahme des Gesamtfettgehaltes des Blutes und des Lecithingehaltes des Herzens nach Chloroformnarkosen als eine Abwehrmaßregel des Körpers auf, der das Fett, da es die stärkste Affinität zum Gift hat, zur Verteidigung ausschickt.

Auf Grund dieser und ähnlicher Erwägungen stellte Nerking seine Tierversuche an. Es gelang ihm dadurch, zu

beweisen, daß es möglich ist, durch Lecithininjektionen beim Tier ein früheres Erwachen aus der Narkose zu erreichen. Wird Lecithin gleichzeitig mit dem Narkotikum gegeben, so bleibt die Narkose aus. Auch braucht ein Tier, das einmal mit Lecithin behandelt ist, zu einer weiteren Narkose eine bedeutend größere Menge des Narkotikums. Dies erklärte Nerking durch die Annahme, daß das Lecithin lange im Kreislauf bleibt und seine bindende Wirkung auf das Narkotikum ausübt.

Ungefähr 20 Jahre später prüfte Leo die Versuche Nerking's nach und kam zu einem völlig gegenteiligen Ergebnis. Bei Ratten und Kaninchen stellte er bei Aethernarkosen keine Abkürzung der Narkose fest, sondern eher eine Verlängerung. Bei Chloroform hielt er die Andeutung einer Abkürzung für möglich, die aber so gering war, daß er ihr keine Bedeutung zuschreiben mochte. Bei Morphinvergiftung konnte er eine Beeinflussung in ausgesprochener Weise nachweisen.

Breuer konnte feststellen, daß bei fast allen Giftstoffen durch Lecithin in kleinen Gaben eine Verstärkung der Giftwirkung und durch große Gaben eine Abschwächung erreicht wird. Er erklärte es dadurch, daß er den Lipoiden den Gifttransport zum Zellplasma der grauen Nervensubstanz zuschreibt und durch Lösungsvorgänge nach den Regeln des osmotischen Druckes. Ferner meint er, würden chemische Vorgänge zwischen Lecithin und Giftstoff mitspielen.

So umstritten die Erfolge des Lecithins im Experiment sind, so umstritten sind sie auch beim Menschen. Tittel hat bei 80 Sprechstundenfällen 1–3 ccm Lecithol gegeben und danach ein schnelles Erwachen feststellen können. Eine Minute nach der Injektion — zwischen subcutaner und intramuskulärer Injektion fand er keinen Unterschied — haben seine Patienten schon klare Antworten gegeben und sind $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden später allein nach Hause gegangen. Erbrechen war in 60 von 80 Fällen völlig ausgeblieben.

Doch halten diese immerhin beachtlichen Erfolge der Kritik nicht stand. Birkholz hat in 13 Fällen nie einen Erfolg gesehen. Kein Patient reagierte in den ersten 5—10 Minuten, und bei sämtlichen Fällen trat Erbrechen ein. Er führt die Erfolge Tittels auf die kurze Dauer seiner Narkosen zurück. Auch Fritzlar konnte bei 0,05 ccm Lecithol, Riedel auf 1 ccm Oleum olivarum kein früheres Reagieren und Erwachen feststellen. Doch fand er beachtlich, daß $\frac{3}{4}$ der Fälle frei von Kopfschmerz und Übelkeit waren. Da greift wieder die Kritik Birkholz' ein. Erbrechen kann central und gastrogen bedingt sein. Da nun aber Fritzlar seine Patienten mit Atropin vorbehandelt hat, wodurch der Speichelfluß zum Versiegen gebracht ist und die Reflexerregbarkeit des Magens herabgesetzt ist, also die gastrogene Komponente des Erbrechens ausgeschaltet ist, bleibt die Frage, wieweit die Lecithin- beziehungsweise Atropinwirkung geht. Außerdem hält Birkholz, wenn man nach Overton die Lipode als Träger des Narkotikums betrachtet, die Mengen von 50 mg Lecithin im Verhältnis zur Menge der Körperlipoide für zu gering, als daß sie überhaupt neben jenen in Erscheinung treten könnten. Wollte man aber trotzdem von einem Erfolge reden, so müsse man entweder die Narkosetheorie verwerfen — wozu allerdings diese geringen Erfolge wohl nicht berechtigten — oder man müsse annehmen, daß Lecithin in anderer Weise wirke. Einige Zeit später berichtete Birkholz nochmals von 15 Fällen, denen er 2-95 ccm der 10% Merckschen Emulsion intravenös injiziert hatte, aber ohne jeden Erfolg. Damit hält er die Frage, eine Narkose mit Lecithin abzukürzen, für abgetan.

Umstritten ist auch die Entgiftung des Narkotikums durch Traubenzucker, bezw. Glykogen oder Glukuronsäure. Die entgiftende Wirkung des Traubenzuckers für normale Stoffwechselprodukte ist im Experiment von Hummel nachgewiesen; ob ihm nun aber eine allgemeine Bedeutung für Entgiftungsvorgänge zuzuschreiben ist, ist die Frage. Für die giftbindende Wirkung des Glykogens sprechen Versuche

von U m b e r, der an glykogenarmen Tieren eine geringe Widerstandsfähigkeit gegenüber Giften feststellte.

E i c h h o l z stellte für das Avertin fest, daß es an Glukuronsäure gebunden ausgeschieden wird. Wo aber die Entgiftung stattfindet, vermag er nicht zu entscheiden. Durch Entfernung der Nieren, des Darmes und besonders der Nebennieren wird die Entgiftungszeit verlängert, während Ausschaltung von Leber und Milz die Entgiftung nicht verzögert. Im Gegensatz hierzu hält K i l l i a n zur Abkuppung des Giftes Leberfunktion für erforderlich und hält deshalb Einverleibung von Traubenzucker für zwecklos.

B e n d e r hat durch Experimente bewiesen, daß eine Avertinnarkose durch Injektion von Traubenzucker wesentlich verkürzt werden kann. Da das Avertin nach Bindung an Glukuronsäure durch die Nieren ausgeschieden wird, bietet er dem Avertin durch Injektion beigebrachten Traubenzucker, dessen Oxydationsprodukt die Glukuronsäure ist, zur Bindung an. Der Erfolg spricht für den Abbau der Dextrose zu Glukuronsäure unter Bindung des Avertins. Gleichzeitig erreicht er durch den Traubenzucker, daß der Blutdruck nicht so stark sinkt und verhütet dadurch eine Gefährdung des Atemzentrums, denn durch Versuche weist er nach, daß die Erregungsfähigkeit des Atemzentrums direkt von der Blutdruckhöhe abhängt. Bender macht daher den Vorschlag, das Avertin statt in destilliertem Wasser in 5—10% Traubenzucker zu lösen unter Zusatz von 1,25 Ephetonin pro Kilogramm Körpergewicht zur Vermeidung der Blutdrucksenkung. Der Erfolg ist ein besseres Aussehen der Patienten und eine Verkürzung oder sogar völlige Aufhebung des Nachschlafes. Aus diesem Grunde gibt D ü t t m a n n an der Gießener Klinik 41,5 gr physiologischer Glukoselösung auf 1000 subcutan und 50% Traubenzuckerlösung oder 40% Calorose intravenös mit dem Erfolg, daß der Puls überraschend schnell gut, voll und langsam wird, und die Kranken sich sichtlich erholen.

L e n d l e hält Kampfer als Analeptikum bei Avertin für

contraindiziert, da Kampfer ebenfalls an Glukuronsäure gepaart ausgeschieden wird und daher also dem Avertin sein Bindungsmittel wegfängt. Seine Versuche, mit Insulin und Thyroxin in den Kohlehydratstoffwechsel einzugreifen und auf diese Weise eine schnellere Entgiftung zu erreichen, zeigen bei Insulin keine Erfolge, während bei Thyroxin eine Beschleunigung der Ausscheidung zu erkennen ist. Der Mißerfolg mit Insulin ist nach der Theorie von Oppenheimer zu erklären. Danach wird nämlich nur der körpereigene Zucker, also das Glykogen, ohne Einwirkung von Insulin abgebaut. Körperfremder Zucker kann im Körper nur abgebaut werden, wenn er in die Reihe der Abbauprodukte des Glykogens eingereiht wird, und das geschieht eben durch das Insulin. Danach greift also Insulin nur am körperfremden Zucker an, und man müßte gleichzeitig mit dem Insulin Traubenzucker injizieren. Thyroxin führt, wie auch Adrenalin, zu einer Mobilisation des Glykogens. Außerdem kommt seine oxydationssteigernde Wirkung in Betracht, die zu einer schnelleren Bildung von Glukuronsäure führt. Das Thyroxin kommt schon 6—7 Stunden vor dem Avertin zur Injektion, da das Maximum seiner Wirkung nach den Untersuchungen von Arnoldi, Dresel, Baur, Löwe und Löhr erst nach einigen Stunden erreicht ist.

Im Zusammenhang mit Thyroxin möchte ich hier gleich erwähnen, daß mit gesteigerter Oxydation aber auch gleichzeitig eine gesteigerte Ventilation verläuft, so daß man bei Inhalationsnarkosen Thyroxin zur Erreichung einer schnelleren Expiration verwenden könnte. Dies bestätigen Beobachtungen bei Strumaoperationen, wo einerseits nur mit verhältnismäßig großen Mengen des Narkotikums eine genügende Narkostiefe erreicht wird, anderseits die Patienten sehr schnell wieder aus der Narkose erwachen.

Bender kam durch theoretische Überlegungen und Versuche zu dem Ergebnis, daß bei Avertin, das ja bekanntlich ein Tribomaethylalkohol ist, eine Entgiftung durch Substitution des Broms durch Natrium, wie sie bei Brom- und

Natriumsalzen möglich ist, nicht in Frage kommt. Bei den Bromsalzen bewirkt das Halogen eine Herabsetzung der Erregbarkeit, während beim Tribromaethylalkohol das Brom als komplexes Molekül infolge seiner Lipoidlöslichkeit narкотisch wirkt. Außerdem wird Tribromaethylalkohol stets verändert ausgeschieden, während Brom als BrCl den Körper wieder verläßt. Es erscheint also nicht wahrscheinlich, daß sich Avertin durch Chlorsalze verdrängen läßt. Wäre es möglich, so müßte durch NaCl -Verarmung des Körpers theoretisch auch eine Herabsetzung der Avertindosis zu erreichen sein. Aber sowohl obige Überlegungen als auch Versuche am Tier und am Menschen führten zu keinem positiven Ergebnis.

Auf Anregung von Weichardt kam Jena zur Herstellung des Detoxins, dem eine entgiftende Wirkung im Organismus zuzuschreiben ist. Das Detoxin ist eine Natriumverbindung aus Haut und Stützgewebe, also ein Eiweißprodukt, das entweder durch seine SH-Gruppe oder durch seine unspezifische Reizwirkung, „Protoplasmaaktivierung“ wie Weichardt es bezeichnet, entgiftend wirkt. Die entgiftende Wirkung für Zyankali, Strychnin, Arsen, Phenol, Digitoxin, Phosphor und Histamin ist von Jena nachgewiesen. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er zu dem Ergebnis, daß die Wirkung des Detoxins nicht etwa auf einer Veränderung der Permeabilität der Gefäße beruht, sondern daß die reduzierende Wirkung der SH-Gruppe eine Rolle spielt. Wieweit das Detoxin auf Narcotika einen entgiftenden Einfluß hat, verlohnt sich der Untersuchung.

Den größten Raum betrifft Unterbrechung der Narkose nimmt in der Literatur die Beeinflussung durch Antagonisten ein. Wirkt ein Gift lähmend oder erregend auf den Organismus, so beabsichtigt man den jeweiligen Antagonisten zur Kompensation der Ausfallserscheinungen sich solange zunutze zu machen, bis der Giftstoff durch seine normale Ausscheidung unschädlich gemacht ist.

Groß ist die Reihe der Tierversuche. Über die anta-

gonistische Einwirkung von Coffein, Kampfer, Hexeton und Cardiazol auf Chloroform-, Äther-, Urethan-, Paraldehyd- und Alkoholnarkosen liegt eine ausführliche Arbeit von R. S c h o e n vor. Er kommt zu folgenden Ergebnissen: Der Nutzen von Coffein beim tief narkotisierten Tier ist umstritten. Schoen selbst stellte fest, daß bei tiefer Narkose die Körperstell- und Labyrinthreflexe, auch wenn die Coffeindosis bis zum Ausbruch von Krämpfen gesteigert wurde, nicht zurückkehrten. Dagegen sei bei leichter und mittelschwerer Narkose ein völliges, allerdings vorübergehendes Erwecken der Tiere möglich. Nur bei abklingender Narkose halte die Wirkung an.

Zu dem gleichen Ergebnis, daß Coffein nur bei leichten Alkoholvergiftungen wirkt, kam P i l c h e r bei Katzen und A i r i l a bei Kaninchen. Dagegen gelang es B i n z, willenlos daliegende, keiner Bewegung fähige Tiere plötzlich zu erwecken.

Beim Kampfer konnte Schoen feststellen, daß die gelähmten Hals- und Körperstellreflexe wieder auftreten und dadurch die Tiere wieder sitzen und laufen können. Vollständiges Erwecken ist nur bei leichter Narkose möglich, vorübergehende teilweise Besserung bei mittelschwerer, während bei tiefer Narkose Kampfer völlig unwirksam ist.

Zu demselben Ergebnis kam schon vorher G o t t l i e b, dessen Tiere sich nach peroraler Verabreichung von Kampfer kurz aus der Seitenlage aufsetzten, aber später Krampferscheinungen bekamen. I s a a k bezeichnet die stomachale und subcutane Wirkung als unzuverlässig. Es gelang ihm aber regelmäßig bei intravenöser Injektion die Tiere zu erwecken und zwar mit dauerndem Erfolg.

Mit Hexeton gelang es Schoen, seine Tiere aus allen Stadien zu erwecken, wenn auch diese Wirkung bei den tiefsten Stadien der Narkose nur eine vorübergehende war. Im Augenblick der Einspritzung in die Ohrvene springt das eben noch apathisch in völliger Seitenlage befindliche Tier auf und läuft umher. Doch sehr schnell ist der Höhe-

punkt der Wirkung überschritten und nach 25 Minuten völlig abgeklungen. Das Tier legt sich wieder in Seitenlage und schläft weiter. Bei einer zweiten Hexetoninjektion war der augenblickliche Erfolg noch größer. Dieser Erfolg wurde in allen Fällen erreicht, in denen die Krampfdosis nicht überschritten wurde. Wurde aber diese Dosis überschritten, so trat erst nach einer vorübergehenden Lähmung die erregende Wirkung auf. Dies zeigte sich auch, wenn durch eine zweite Hexetoninjektion infolge Summation die rein erregende Wirkung überschritten wurde: Nach wenigen Minuten ist die Erregung, die anfangs stärker auftritt, als sie nach der ersten Injektion war, vorüber, und die Narkose ist tiefer als vor der zweiten Injektion. Bei intramuskulärer Injektion ist erst bei der zehnfachen Menge derselbe Effekt zu erzielen.

Wie Hexeton wirkt auch Cardiazol. Aus allen Stadien der Narkose gelang es, die Tiere momentan vorübergehend zu erwecken. „Ein eben noch gelähmt in Seitenlage daliegendes Tier setzt sich auf und läuft unter Umständen davon“. Durch mehrmalige Injektionen kann man sogar die Tiere völlig und dauernd wach erhalten. Bei subcutaner Anwendung wird die doppelte Menge benötigt, doch ist ihre Wirkung beim narkotisierten Tier länger, auch kehrt nie die ursprüngliche Tiefe der Narkose zurück. Cardiazol per os gegeben wirkt kaum langsamer als subcutan, außerdem ist die Wirkung besonders nachhaltig.

Über systematische Durchuntersuchungen am Menschen liegen keine Berichte vor. Davidson gibt bei Lachgas und Chloräthyl dem Menschen 0,3—0,5 gr Coffein und kann danach eine raschere Erholung aus der Narkose feststellen. Ruef verabreicht am Ende lang dauernder Narkosen stündlich Cardiazol und hat den Eindruck, „als ob der Patient leichter aus der Narkose erwacht; dabei fühlt er sich frischer als sonst, auch die Gesichtsfarbe ist rosiger“. Rominger konnte in der Kinderklinik feststellen, daß im Chloralhydrat- und Hedonalschlaf mit Hexeton schneller als

mit Kampferöl der narkotische Zustand aufzuheben ist. Nach intramusculärer Hexetondarreichung erholt sich die im Chloralhydratschlaf abgeflachte Atmung und der gesunkene Blutdruck steigt in wenigen Augenblicken.

Meine Aufgabe war es, das noch nicht eingeführte Präparat E 243 der I. G. Farbenindustrie in Leverkusen zu untersuchen, in seinem Einfluß auf die Narkose.

Nach Angabe der herstellenden Firma ist E 243 eine Verbindung von Alkaloidcharakter mit einer elektiven Wirkung auf das Atemzentrum. $\frac{1}{20}$ mg pro kg intravenös sind beim durch Morphinum schwer geschädigten Kaninchen schon von deutlicher Wirksamkeit, $\frac{1}{10}$ mg führt zu einer Steigerung des Atemvolumens um 80%. Tiere lassen sich durch 2—5 mg aus tiefer Narkose erwecken. Neben dieser ausgesprochenen analeptischen Wirkung besteht eine starke Blutdruckwirkung. Nach intravenöser Injektion von 2 mg steigt beim Kaninchen der Blutdruck um 30—40 mm Hg, doch bleibt der Coronarkreislauf unbeeinflußt. Vom Zentralnervensystem ist diese Blutdrucksteigerung unabhängig, da sie z. B. bei der Katze auch nach Dekapitation noch nachzuweisen ist. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß E 243 auch eine erregende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magen-Darmtrakts und des Uterus ausübt sowohl am isolierten Präparat als auch in situ.

Bevor ich E 243 beim Menschen anwandte, habe ich in einer Reihe von Tierexperimenten die antagonistische Beeinflussung der Avertinnarkose durch E 243 beim Kaninchen studiert.

Das Avertin wurde den Tieren rektal mit einem Schlauche beigebracht und zwar 0,3 gr Avertin pro kg Körpergewicht in 2,5% Lösung. — Eichholtz gibt die Zahlen 0,3—0,5 gr Avertin an, um beim Kaninchen eine Vollnarkose zu erzielen. — Mit dieser Dosierung des Avertins erreichte ich in sämtlichen Fällen eine tiefe Narkose. Auf der Höhe der Narkose wurde das Avertin nicht abgelassen, sondern der Schlauch blieb bis zum völligen Erwachen liegen, sodaß

die ganze Avertindosis zur Ausnutzung kam. Es zeigten aber verschiedene Vergleiche, daß bei verschiedenen Tieren auch ohne antagonistische Beeinflussung durch ein Erregungsmittel und auch bei denselben Tieren an verschiedenen Versuchstagen die Narkose nicht von gleicher Dauer war, was wohl einerseits auf individuelle Unterschiede, anderseits auf verschiedene Resorptionsbedingungen an den einzelnen Tagen zurückzuführen ist.

E 243 wurde in einer Versuchsreihe in die Ohrvene injiziert, in einer zweiten Versuchsreihe den Tieren subcutan gegeben, und zwar immer erst dann, wenn die Tiere tief in Narkose lagen, also 8—22 Minuten nach Verabreichung des Einlaufes. Bei der intravenösen Injektion wurde E 243 in steigenden Dosen von 4, 8, 10, 14, 16, 18, 20, 22, 24 mg angewandt. Diese Dosen umgerechnet auf Körpergewicht-kg des Tieres bilden allerdings nicht eine gleichmäßig steigende Kurve, da ich größere und kleinere Tiere zu meinen Versuchen benutzen mußte. Es entsprechen den oben angegebenen Zahlen auf Körpergewicht-kg berechnet 1,7; 2,8; 4,8; 6,1; 8,0; 7,8; 9,5; 12,9; 10,9 mg. Bei der subcutanen Injektion von E 243 beschränkte ich mich auf vier Versuche, bei denen 15, 20, 25 und 30 mg injiziert wurden. Diese Zahlen entsprechen 6,8; 7,1; 10,0 und 14,3 Körpergewicht-kg.

In der Reihenfolge des Erwachens aus der Narkose habe ich nach Schoen vier Stadien, die er mit der schrittweisen Lähmung der einzelnen Körperstellungs- und Labyrinthreflexe verbindet, unterschieden, nämlich:

1. Normaler Sitz (Vorder- und Hinterkörper), geringe Ataxie beim Laufen.
2. Beim Sitzen ist der Vorderkörper in Normalstellung, der Hinterkörper in Seitenlage, auf Reiz läuft das Tier sehr ataktisch.
3. Nur der Kopf befindet sich in Normalstellung, Vorder- und Hinterkörper sind in Seitenlage; Laufen auch auf Reiz unmöglich.

4. Völlige Seitenlage und Reaktionslosigkeit auf schmerzhafte Reize.

Da schon bei einigen Vorversuchen auffiel, daß durch E 243 eine auffallende Beschleunigung der Atmung hervorgerufen wird, habe ich in allen Versuchen auch die Atemfrequenz gezählt. Blutdruckmessungen, wie ich sie später beim Menschen in einigen Fällen gemacht habe, waren mir beim Tier nicht möglich.

Um eine Kontrolle über meine Versuche zu haben, wurden stets gleichzeitig zwei oder drei Tiere narkotisiert, von denen je eines nichts injiziert bekam und zur Kontrolle diente. Nahm ich drei Tiere gleichzeitig, so wurden die zwei Versuchstiere mit verschiedenen Dosen E 243 behandelt.

Ich lasse jetzt einige Versuchsprotokolle folgen, bei denen E 243 intravenös injiziert wurde.

Versuch Nr. 1,a: Gewicht des Tieres 2400 gr. Atmung 125.

10³⁰ Avertineinlauf, 0,72 gr Avertin.

10³⁵ Völlige Seitenlage. Atmung 28.

10⁴⁵ Injektion von 4 mg E 243=1,7 mg pro kg.

10⁴⁶ Leichte spontane Bewegung mit Hals und Beinen.
Atmung 80.

10⁵² Spontane Beinbewegung. Atmung 120.

10⁵⁵ Richtet Kopf auf.

11⁰⁰ Laufbewegung in Seitenlage. Atmung 180.

11¹² Läuft spontan ataktisch. Atmung 240.

11²⁰ Versucht sich aufzurichten.

11³⁰ Sitzt vorn auf. Atmung 180.

11³⁵ Läuft ataktisch spontan.

11⁵⁰ Tier völlig wach. Atmung 160.

Versuch 2,a: Gewicht des Tieres 2100 gr. Atmung 95.

10⁰⁷ Avertineinlauf, 0,63 gr Avertin.

10¹³ Völlige Seitenlage. Atmung 12.

10¹⁵ Injektion von 10 mg E 243=4,7 mg pro kg.

10¹⁷ Lauf- und Kopfbewegung in Seitenlage. Atmung 92.

10⁴⁰ Richtet Kopf auf. Atmung 90.

10⁵⁰ Versucht, sich aufzurichten.

- 11⁰⁵ Sitzt vorn auf. Atmung 100.
- 11¹⁰ Läuft ataktisch spontan.
- 11¹⁵ Sitzt normal, noch ataktisch. Atmung 84.
- 11²⁰ Tier völlig wach. Atmung 84.
- 11⁴⁰ Atmung 62.

Versuch Nr. 2,c: Gewicht des Tieres 2300 gr. Atmung 80.

- 10⁰⁵ Avertineinlauf, 0,69 gr Avertin.
- 10¹³ Völlige Seitenlage. Atmung 24.
- 10²³ Injektion von 14 mg E 243 = 6,1 mg pro kg.**
- 10²⁴ Setzt sich vorn auf, gleich darauf Laufbewegungen in Seitenlage, Schreien. Atmung 100.
- 10²⁸ Wieder Seitenlage.
- 10³⁰ Laufbewegung in Seitenlage. Atmung 126.
- 10⁴⁰ Richtet Kopf auf. Atmung 150.
- 10⁴⁵ Versucht, sich vorn aufzurichten.
- 10⁵⁰ Sitzt vorn.
- 10⁵⁵ Läuft auf Reiz ataktisch. Atmung 150.
- 11⁰⁰ Normaler Sitz.
- 11¹⁰ Läuft spontan etwas ataktisch.
- 11¹⁵ Völlig wach. Atmung 150.
- 11²⁵ Atmung 120.
- 11⁴⁰ Atmung 80.

Versuch Nr. 3,c: Gewicht des Tieres 2200 gr. Atmung 130.

- 3⁴⁰ Avertineinlauf, 0,66 gr Avertin.
- 3⁴⁵ Völlige Seitenlage. Atmung 36.
- 4⁰³ Injektion von 24 mg E 243 = 10,9 mg pro kg.**
- 4⁰⁴ Schrei, ataktischer Lauf, krampfartige Zuckung.
- 4⁰⁵ Sitzt vorn, schreit, krampfartige Bewegungen. Atmung 130.
- 4¹⁰ Schreit noch, krampfartige Zuckungen.
- 4¹⁵ Ataktischer Laufversuch unter Schreien. Atmung 140.
- 4²⁰ Lauf ataktisch, kein Schreien.
- 4²⁵ Läuft spontan ataktisch.
- 4³³ Völlig wach. Atmung 140.

Ähnliche Ergebnisse zeigten alle anderen Versuche auch.

Als Kontrollversuch zu den vorigen vier willkürlich herausgegriffenen Versuchen führe ich an:

Versuch Nr. 2,b: Gewicht des Tieres 1800 gr. Atmung 78.

10⁰⁹ Avertineinlauf, 0,54 gr Avertin.

10¹³ Atmung 28.

10²⁶ Völlige Seitenlage. Atmung 20.

10³⁰ Atmung 25.

10⁵⁵ Atmung 32.

11¹⁵ Noch völlige Seitenlage. Atmung 44.

11²⁵ Bewegt Kopf in Seitenlage.

11³⁰ Richtet Kopf auf, Laufbewegung in Seitenlage.

11⁴⁰ Versucht, sich vorn aufzurichten. Atmung 44.

11⁴⁵ Sitzt vorn. Atmung 48.

12⁰⁰ Ataktischer Lauf.

12⁰⁸ Sitzt normal.

12¹⁹ Tier ist völlig wach. Atmung 65.

Ein übersichtliches Bild von dem Ergebnis der Versuche verschaffte ich mir dadurch, daß ich die Resultate graphisch darstellte. So stellte ich Kurven her von Tieren, denen 8, 16 und 22 mg E 243 injiziert wurden. Auf Körpergewicht-kg umgerechnet betragen diese Zahlen 2,8; 8,0 und 12,8 mg. Als Ordinate gilt die Atemfrequenz und als Abscisse die Zeit. Durch Pfeile ist das Erwachen der Tiere bezeichnet. Auf diese Weise hat man bei gleichzeitiger Eintragung eines Kontrolltieres in das Koordinatensystem ein gutes Bild von der Abkürzung der Narkose und dem Anstieg der Atemfrequenz.

Zusammenfassend kann man sagen:

In sämtlichen Fällen, in denen E 243 intravenös injiziert wurde, erwachten die Tiere, die ohne Injektion zwei Stunden schliefen, — eine Zeit, die auch Bender als Durchschnitt angibt, — früher aus der Narkose. Die Zeit, die die Tiere früher erwachen, steigt ungefähr gleichmäßig mit der Menge des injizierten E 243. Das gilt aber nur für die Dosen bis etwa 10 mg pro kg Körpergewicht. Darüber hinaus kehren sich die Verhältnisse ins Gegenteil um, wie aus meinen

Kurven leicht ersichtlich ist. Das Wirkungsoptimum von E 243 ist dann überschritten, wie auch die Begleiterscheinungen, Krämpfe und Schreie, zeigen. Natürlich können auch bei den schwächeren Dosen von 1,7 mg bis ca. 8 mg diese Kurven nicht in jedem einzelnen Falle absolut parallel gehen, da ja die einzelnen Tiere naturgemäß gewisse Verschiedenheiten der Reaktion zeigen. So kann ich z. B. von einem großen Tier von 2900 gr berichten, das sowohl ohne E 243 als auch mit E 243 früher erwachte, als ein kleines, schwaches Tier unter den gleichen Bedingungen. Bei den höheren Dosen von 16 mg, gleich 8 mg pro Körpergewicht-kg, an, reagierten die Tiere im Augenblick der Injektion mit Schreien, das sich bei steigenden Mengen von E 243 verstärkte und schließlich bei der größten dargereichten Menge von 24 mg 17 Minuten andauerte. Außerdem traten bei den gleichen hohen Mengen sich von Dosis zu Dosis steigende Krämpfe in den Extremitäten auf. Diese erreichten bei den höchsten Dosen ein derartiges Maß, daß beispielsweise ein Tier im Moment der Injektion einen krampfartigen Sprung von 30—40 cm Höhe ausführte, dann krampfartig die Extremitäten spreizte und den Kopf maximal dorsalwärts flektierte. Danach warfen sich die Tiere noch eine Zeit lang unruhig hin und her, setzten sich dann vorn auf, schliefen in dieser Stellung noch einen Augenblick, um dann aber bald den Kopf zu erheben und mehr oder weniger ataktische Laufversuche zu machen.

Besonders ins Auge springend ist die Beschleunigung der Atmung, die durch E 243 hervorgerufen wird. Vor der Narkose hatten die Tiere eine Atemfrequenz von 80—150 in der Minute. Unter der Wirkung der Avertinnarkose sank die Frequenz bis 24, ja bis 12 Atemzüge pro Minute verhältnismäßig schnell ab. Unmittelbar nach der Injektion, ja man kann sagen im Moment, wo man noch die Kanüle in der Ohrvene hatte, stieg die Frequenz schlagartig in jedem Versuch auf Werte von 100—220. Von diesen Maximalwerten sank dann die Frequenz langsam, mit meist nur

kleinen Zacken nach oben oder unten, zu dem Wert vor der Narkose zurück. Im Gegensatz hierzu verlief bei den Kontrolltieren die Atemfrequenz in stetig gleichmäßig steigender Kurve bis zum Erwachen zu der Frequenz zurück, die das Tier vor der Narkose hatte.

Dem Versuch, ein Verhältnis zwischen Atemfrequenz und Injektionsmenge zu konstruieren, steht die Feststellung entgegen, daß einige Versuche grob aus dem Rahmen fallen. Ausgerechnet das Tier, das die geringste Menge E 243 bekam, hatte die größte Beschleunigung. Man begnügt sich darum besser mit der Tatsache, daß beim Tier bei intravenöser Injektion von E 243 durch jede beliebige Dosis eine auffallende Beschleunigung der gesenkten Atemfrequenz hervorgerufen wird.

Ich lasse jetzt zwei Versuchsprotokolle folgen, bei denen E 243 subcutan angewandt wurde:

Versuch Nr. 6,c: Gewicht des Tieres 2500 gr. Atmung 120.

9¹⁶ Avertineinlauf, 0,75 gr Avertin.

9²⁶ Völlige Seitenlage. Atmung 32.

9³¹ **Injektion von 25 mg subcutan = 10,0 mg pro kg.**

9³⁵ Atmung 120.

9³⁷ Bewegt Kopf und Bein.

9⁴⁵ Richtet Kopf auf. Atmung 180.

9⁴⁶ Schrei, krampfartiger Sprung.

9⁴⁷ Krampfartige Laufbewegung in Seitenlage.

9⁵⁵ Richtet Kopf hoch, Laufbewegung in Seitenlage. Atmung 200.

10¹⁰ Ataktischer Laufversuch.

10¹⁵ Ataktischer Lauf. Atmung 160.

10²⁰ Normaler Sitz, sehr ataktisch.

10²⁵ Tier völlig wach. Atmung 180.

11⁰⁰ Atmung 140.

Versuch Nr. 5,a: Gewicht des Tieres 2800gr. Atmung 100.

10²⁵ Avertineinlauf, 0,84 gr Avertin.

10²⁸ Völlige Seitenlage. Atmung 32.

10³⁰ Injektion von 20 mg E 243 subcutan=7,1 mg pro kg.

10³⁷ Bewegt in Seitenlage die Vorderfüße, Atmung 40.

10⁴⁰ Versucht, Kopf aufzurichten. Atmung 60.

10⁴⁴ Sitzt vorn auf. Atmung 100.

10⁴⁵ Ataktischer Lauf.

10⁴⁷ Normaler Sitz.

10⁴⁸ Ataktischer Lauf. Atmung 100.

10⁵⁵ Tier völlig wach. Atmung 100.

Als Vergleich führe ich wieder ein Kontrolltier an:

Versuch Nr. 6,b: Gewicht des Tieres 2100 gr. Atmung 110.

9¹⁹ Avertineinlauf, 0,63 gr Avertin.

9²⁷ Völlige Seitenlage. Atmung 16.

9³⁷ Atmung 18.

9⁴⁰ Atmung 24.

9⁵⁵ Tier noch in völliger Seitenlage. Atmung 24.

10¹⁰ Bewegt sich. Atmung 40.

10²⁵ Setzt sich vorn auf. Atmung 50.

10³⁰ Ataktischer Laufversuch. Atmung 60.

10⁴⁵ Schläft in Seitensitz. Atmung 60.

10⁵⁰ Tier ist völlig wach. Atmung 60.

11⁰⁰ Atmung 60.

Auch bei der subcutanen Injektion fertigte ich in der gleichen Weise wie bei der intravenösen einige Kurven an, und zwar von Tieren, denen 15 und 30 mg E 243 gleich 6,8 und 14,3 mg pro Körpergewicht-kg injiziert wurden. Diese Kurven ergaben das gleiche anschauliche Bild von der Wirkung des E 243 wie die nach intravenöser Injektion.

Als Ergebnis kann festgestellt werden, daß auch bei subcutaner Injektion von E 243 die behandelten Tiere früher aus der Narkose erwachen als die Kontrolltiere. Ein Verhältnis von injizierten mg E 243 zu der Zeit, die die Tiere früher erwachen, läßt sich nicht erkennen. Wohl schneidet aber auch hier die Dosis von ca. 8 mg am besten ab. Bei Mengen von 25 und 30 mg treten auch hier Krämpfe auf. In einem Versuch waren mit den Krämpfen auch kurze

Schreie verbunden, die aber nicht sofort mit der Injektion erfolgten, sondern erst 30 Minuten später. Im ganzen war die Wirkung langsamer, oder man kann sagen, man sah die Wirkung sich allmählich entwickeln. Während bei intravenöser Injektion Bewegungen, Krämpfe, Schreie, schlagartig einsetzten, fängt bei subcutaner Injektion das Tier langsam an sich zu bewegen, richtet den Kopf auf, macht dann bei höheren Dosen einige krampfartige Sprünge und schreit. Von diesem Höhepunkt der Wirkung ab, der bei intravenöser Injektion im Augenblick der Injektion erreicht ist, verhält sich das Tier genau so wie ein Tier der ersten Versuchsreihe, nur ist der Abfall von diesem Höhepunkt zur Norm zeitlich etwas zusammengedrängt, sodaß Anstieg bis zum Höhepunkt der E 243-Wirkung plus Abfall zur Norm zeitlich gemessen ungefähr dasselbe Resultat ergeben wie bei der intravenösen Injektion, wobei der Anstieg gleich null zu setzen ist.

Dasselbe gilt von der Atemfrequenz. Sie steigt nicht schlagartig, sondern langsam, aber schneller als beim Kontrolltier. Bei den geringen Mengen von E 243 überschreitet sie die Norm nicht. Dagegen kann man bei größeren Gaben, die zur Auslösung von Krämpfen führen, ein sehr viel höheres Ansteigen der Frequenzkurve beobachten. Sie erreicht gleichzeitig mit den Krämpfen ihren Höhepunkt, der hoch über der Norm liegen kann, und fällt dann bis zum völligen Erwachen bis zur Norm ab.

Aus diesen Versuchen der subcutanen Injektion läßt sich also beweisen, daß E 243 sehr schnell und leicht resorbiert wird. Da das Optimum der Wirkung, das bei der intravenösen Injektion sofort eintritt, bei subcutaner Injektion ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde später erreicht ist, kann man wohl den Schluß ziehen, daß dann der größte Teil des injizierten Quantums resorbiert ist.

Nach diesen Versuchen injizierte ich E 243 beim Menschen, und zwar gebrauchte ich eine 2 $\frac{0}{10}$ Lösung, während ich beim Tier eine 5 $\frac{0}{10}$ benutzt hatte. Letztere wird aber

von der I. G. Farbenindustrie heute nicht mehr hergestellt. Bis auf zwei Fälle, bei denen das Mittel subcutan appliziert wurde, wurde es den Patienten in sämtlichen Fällen intravenös gegeben, und zwar in dem Augenblick, wo die Operation beendet war, das heißt also bei Äthernarkosen einige Minuten nach Absetzen des Äthers. Bei den hier in Frage kommenden Avertinnarkosen war in sämtlichen Fällen Ätherzusatz nötig gewesen. Dieser Ätherzusatz wurde natürlich auch nicht bis zum unmittelbaren Abschluß der Operation gegeben, wohl konnte aber erst nach Schluß der Operation die Darmspülung angeschlossen werden, sodaß die Injektion zeitlich mit letzterer zusammenfällt. Das Erwachen aus der Narkose wurde in allen Fällen, auch in denen mit Ätherzusatz, vom Absatz des Äthers bzw. des Zusatzäthers abgerechnet. Hierdurch ergibt sich bei den Avertinnarkosen eine kleine Ungenauigkeit, da das Avertin noch wirkt, während der Äther schon abgesetzt ist. Da es sich aber nur um Zeitspannen von 5 bis höchstens 10 Minuten handelt, es außerdem fraglich ist, ob durch die Darmspülung nach einer gewissen Zeit überhaupt noch Avertin eliminiert wird, glaube ich, diese kleine Zeitspanne außer Acht lassen zu dürfen.

Einige Schwierigkeiten ergaben sich, als die Frage auftauchte „Wie lange schlafen denn die Patienten überhaupt nach Operationen ohne irgendwelche Injektionen?“ Es gelang mir nicht, über Äther in der Literatur diesbezügliche Angaben zu finden. Über Avertin liegen hierüber einige, allerdings sehr summarisch gefaßte Angaben vor. Kohler berichtet von 100 Avertinnarkosen, bei denen die durchschnittliche Schlafdauer $3\frac{1}{2}$ —4 Stunden betrug, die längste sogar 12 Stunden. Eufinger's Patienten erwachen nach 2—3 Stunden. Friedemann berichtet von einem Narkoseschlaf von 3—6 Stunden und einem Nachschlaf von 4—10 Stunden. Martin gibt als Dauer der Vollnarkose $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden an und sagt weiter „nach 3 Stunden reagiert der Patient auf Anruf mit einem Versuch, die Augen

aufzuschlagen, ohne aber voll zu erwachen. Der Nachschlaf dauert verschieden lange“. Diese summarischen Angaben können aber für mich keinen Wert haben, denn es mußte von vornherein klar sein, daß der Erfolg beim Menschen nicht so augenfällig ist wie beim Tier, daß es sich, wenn überhaupt ein Erfolg zu erwarten war, nur um verhältnismäßig kleine Zeitdifferenzen handeln konnte.

Es galt also, zunächst einmal Vergleichswerte zu schaffen. 98 Fälle stehen mir zur Verfügung, aus denen ich mir ein Mittel errechnet habe. Von diesen 98 Fällen sind 81 Äther- und 17 Avertinnarkosen (alle 17 mit Ätherzusatz). Es wurde nun die Zeit 1. vom Absetzen des Äthers bis zur ersten Reaktion auf Anruf und 2. vom Absetzen des Äthers bis zum völligen Erwachen in Minuten gemessen, die festgestellten Minutenzahlen aller 81 bzw. 17 Fälle addiert und aus ihnen das arithmetische Mittel errechnet. Es ergibt sich für Äthernarkosen 52 Minuten bis zur ersten Reaktion und 89 Minuten bis zum völligen Erwachen, bei der Avertinnarkose 58 Minuten bis zur ersten Reaktion und 114 Minuten bis zum Erwachen.

In derselben Weise habe ich bei den 15 Patienten, die ich mit E 243 behandelt habe, die durchschnittliche Schlafdauer berechnet. Ich habe wieder getrennt zwischen 7 Äther- und 8 Avertinnarkosen. Einen Fall von Äthernarkose möchte ich allerdings ausschließen. In diesem Fall reagierte der Patient erst nach 282 Minuten und war nach 302 Minuten wach. Diese Zahlen überschreiten den allgemeinen Durchschnitt derartig, daß man es wohl auf individuelle Disposition zurückführen kann. Um das Bild nicht zu stören, lasse ich also diesen Fall unberücksichtigt, habe also nur mit 6 Äthernarkosen zu rechnen.

Vergleicht man die Schlafzeiten, so fällt schon, ohne daß man den Durchschnitt errechnet, auf, daß sich die Zahlen sowohl bei den mit E 243 behandelten Fällen, als auch bei den nicht behandelten, jede Rubrik für sich betrachtet, in einer gewissen regelmäßigen Höhe bewegen. Schon bei

dieser oberflächlichen Betrachtung fällt auf, daß die Zahlen der mit E 243 behandelten Äthernarkosen hinter den übrigen Rubriken, also den mit E 243 behandelten Avertinnarkosen und den unbehandelten Äther- und Avertinnarkosen, auffällig zurückbleiben.

Dieses wird noch besonders klar, wenn man dann, wie oben angegeben, den Durchschnitt errechnet. Bei Avertin reagieren die Patienten nach 65 Minuten und sind nach 113 Minuten völlig wach. Bei Äthernarkosen sind es nur 26 Minuten bis zur ersten Reaktion und 59 Minuten bis zum völligen Erwachen.

Um eine bessere Übersicht zu haben und um Vergleiche anstellen zu können, stelle ich hier nochmal die mit E 243 behandelten Fälle und die unbehandelten Vergleichsfälle in Form einer Tabelle zusammen:

	Mit E 243 behandelte Fälle		Unbehandelte Fälle	
Zeit bis:				
	zur I. Reaktion	zum Erwachen	zur I. Reaktion	zum Erwachen
Äthernarkosen	26 Min.	59 Min.	52 Min.	89 Min.
Avertinnarkosen	65 Min.	113 Min.	58 Min.	114 Min.

Vergleicht man nun diese Zahlen, so findet man bei der Avertinnarkose Werte, die sich auffallend einander nähern, von 65 und 58, bzw. 113 und 114 Minuten. Dagegen ist bei den Äthernarkosen unbedingt eine Differenz zwischen den jeweils zusammengehörenden Zahlen, also zwischen 26 und 52 bzw. zwischen 59 und 89, festzustellen.

Man kann also sagen, daß durch E 243 beim Menschen eine Äthernarkose ungefähr um ein Drittel abgekürzt wird und daß die Zeit bis zur ersten Reaktion auf Anruf ungefähr

um die Hälfte sinkt. Dieses stimmt auch mit dem Eindruck überein, den man beim Beobachten der einzelnen Fälle schon hatte.

Ein Einfluß von E 243 auf die Pulsfrequenz konnte nicht festgestellt werden. Die am Ende einer jeden Narkose erhöhte Pulsfrequenz sinkt bei behandelten und unbehandelten Fällen nach Schluß der Narkose langsam wieder auf den Normalwert zurück.

Der Blutdruck, der sowohl bei Äther- als auch besonders bei Avertinnarkosen eine erhebliche Senkung erfahren kann, wird bei beiden Arten der Narkose durch E 243 um 10 bis 15 mm systolisch und 15—30 mm diastolisch gesteigert. Diese Blutdrucksteigerung hält aber nur ganz kurze Zeit, bis zu 4 Minuten, an und sinkt dann ebenso schnell wieder ab. Dabei kommt es allerdings vor, daß der Druck dann doch einige mm über dem Wert vor der Injektion stehen bleibt. Ob dies aber auf eine Wirkung des E 243 zurückzuführen ist oder ob es auf den gleichzeitig mit dem langsamen Erwachen aus der Narkose sowieso steigenden Blutdruck zurückzuführen ist, ist zweifelhaft.

Ein Einfluß auf die Atemfrequenz durch E 243 konnte beim Menschen nicht festgestellt werden. Auch hier sank die am Ende der Narkose erhöhte Frequenz bis zum völligen Erwachen auf die Norm. Wohl hatte es aber den Anschein, als ob die einzelnen Atemzüge nach der Injektion vertieft würden.

Nimmt man eine solche Vertiefung der Inspiration an, kann man auch das schnellere Reagieren und Erwachen bei Äthernarkosen erklären. Bei Inhalationsnarkosen wird am Ende der Narkose das Narkotikum exhalieret, und dies geht natürlich um so schneller vor sich, je tiefer die einzelnen Atemzüge sind. Da hingegen Avertin nicht durch die Lungen ausgeschieden wird, ist zu erklären, daß eine Avertinnarkose durch E 243 nicht abgekürzt werden kann.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß in der Mehrzahl der Fälle ein starker unangenehmer Singultus sich

einstellte, eine Erscheinung, die man wohl mit den Schreikrämpfen der Tiere in Parallele setzen kann.

Zusammenfassung:

E 243 kürzt bei Kaninchen bei intravenöser und subcutaner Injektion die Narkosedauer ab, wenn die optimale Dosis von 10 mg pro Körpergewicht-kg nicht überschritten wird. Höhere Dosen führen zu Krämpfen und schließlich zur Verlängerung der Narkosedauer.

Beim Menschen werden durch E 243 Äthernarkosen um ein Drittel abgekürzt und die Zeit bis zur ersten Reaktion auf Anruf sinkt auf die Hälfte.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. Drügg für die Überlassung des Themas, sowie für die gegebenen Anregungen bei der Arbeit, ebenso Herrn Geheimrat Prof. Dr. Tilmann für die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Airila: zitiert bei Morita: Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen. 3. Mitteilung: Die Einwirkung zentraler Erregungsmittel auf den Chloralschlaf. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 78. 1915.
2. Arnoldi: Zur Wirkung des Thyroxins auf den Gaswechsel der Ratten. Zeitschr. für die gesamte exp. Medizin Nr. 46.
3. Baur u. Löwe: Über die Wirkung des synthetischen Thyroxins beim Menschen mit normaler Schilddrüse. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 159. 1928.
4. Bender: Klinische und tierexperimentelle Studien über die Avertinnarkose. Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 143. 1928.
5. Binz: Beiträge zur Kenntnis der Kaffeebestandteile. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 9. 1878.
6. Birkholz: Lecitholinjektion nach Narkose. D. m. W. Nr. 41. 1923.
7. Birkholz: Lecithol und Narkosenachwirkungen. Med. Kl. Nr. 21. 1924.
8. Birkholz: Parenterale Lecithinzufuhr, ein Mittel zur Verkürzung der Narkose und zur Verhütung der Narkosenachwirkungen. Med. Kl. Nr. 17. 1926.
9. Breuer: Über die Beeinflussung von Giftwirkungen durch Lecithin. Pflügers Archiv Bd. 199. 1923.
10. Dresel: Über das Wesen der oxydationssteigernden Wirkung des Thyroxins. Kl. W. Nr. 11. 1928.
11. Düttmann: Über Bekämpfung der Narkosegefahren. Kl. W. Nr. 35. 1924.
12. Eichholtz: Über rektale Narkose mit Avertin (E 107). D. med. W. Nr. 17. 1927.
13. Eufinger: Ärztlicher Verein, Frankfurt a. M. 6. 2. 28. Kl. W. Nr. 19. 1928.
14. Friedemann: Med. Gesellschaft Freiburg. Kl. W. Nr. 20. 1928.

15. Fritzlar: Lecithol und Narkosenachwirkungen. Med. Kl. Nr. 10. 1928.
16. Gottlieb: Studien über Wirkung des Pikrotoxins. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 38. 1892.
17. Hesse: Experimentelle Grundlagen der Entgiftungstherapien. Med. Kl. Nr. 50. 1927.
18. Hummel: Beitrag zur Bedeutung des Traubenzuckers für Entgiftungsvorgänge im Organismus. Kl. W. Nr. 35. 1924.
19. Isaak: Untersuchungen zur Wirkung gesättigter, wässriger Kampferlösung. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. 153. 1913.
20. Jena und Haupt: Über ein aus der Haut gewonnenes Eiweißderivat mit bemerkenswerten Eigenschaften. D. m. W. Nr. 6. 1927.
21. Keeser: Über die Entgiftungsmöglichkeiten im Organismus. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 122. 1927.
22. Killian: Die bisherigen Ergebnisse mit der Avertinrektalnarkose. Narkose u. Anaesthesie.
23. Kohler: Über die rektale Avertinnarkose (E 107). D. med. W. Nr. 5. 1928.
24. Lendle: Experimentelle Untersuchungen über die Dosierung und Elimination des Avertins. Narkose u. Anaesthesie.
25. Leo: Über die giftablennende Wirkung des Lecithins. D. med. W. Nr. 38. 1927.
26. Löhr: Über die Wirkung von Thyroxin auf den menschlichen Körper. Zeitschr. für die gesamte exp. Medizin. Nr. 46.
27. Martin: Das Avertin als Vollnarkotikum. D. m. W. Nr. 28. 1928.
28. Morita: Untersuchungen an großhirnlosen Kaninchen. 3. Mitteilung: Die Einwirkung centraler Erregungsmittel auf den Chloralschlaf. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 78. 1915.
29. Nerking: Narkose und Lecithin. M. med. W. Nr. 29. 1909.
30. Oppenheimer: Kohlehydratstoffwechsel und Diabetes. Med. Mitteilungen Nr. 2. 1929.
31. Reicher: Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. für klinische Medizin. Bd. 65. 1908.

32. Rominger: Hexeton statt Kampferöl in der Kinderpraxis. Münch. m. W. 1924, Nr. 3.
33. Rubow: Über den Lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustande und bei der fettigen Degeneration. Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 52. 1905.
34. Ruef: Über klinische Erfahrungen mit Cardiazol. ^f Klin. W. 1925. Nr. 35.
35. Schoen: Beiträge zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe. 23. Mitteilung. Die antagonistische Beeinflussung der Narkose durch Erregungsmittel. Archiv für exp. Path. und Pharm. 1926. Bd. 113.
36. Schoen: Wege zur Verminderung der Narkosegefahren. Fortschritte der Therapie 1926. Nr. 16.
37. Tittel: Narkose und Lecithin. D. m. W. 1923. Nr. 18.
38. Ueber: Akute und subak. Leberatrophie. Kl. W. 1922. Nr. 32.
39. Weichardt: Fortschritte auf dem Gebiete der unspezifischen Therapie. Münch. m. W. 1927. Nr. 12.
40. Wymer: Die Beeinflussung der Störungen des Säurebasenhaushaltes bei der Narkose. Archiv für klin. Chir. 1926. Bd. 143.

